

**Objectifs**

- Savoir interpréter les données de pharmacocinétique du Vidal et/ou d'une publication scientifique.
- Savoir expliquer l'intérêt et les limites du suivi thérapeutique pharmacologique.

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- AUC
- Cmax
- C<sub>ss</sub> = concentrations en steady state
- demi-vie d'élimination
- demi-vie pharmacologique
- demi-vie plasmatique
- dose de charge
- dose d'entretien
- état stationnaire
- pharmacocinétique
- posologie
- suivi thérapeutique pharmacologique
- T<sub>max</sub>

**Plan**

---

**Introduction**

**1. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique**

1.1. Modèle à un compartiment

*1.1.1. Administration i.v.*

*1.1.2. Administration per os*

1.2. Modèle à 2 ou n compartiments

**2. Pharmacocinétique d'un médicament après prises répétées**

**3. Notion d'AUC**

**4. Notion de suivi thérapeutique pharmacologique**

---

# Introduction

---

*Définition :*

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme. Elle décrit le devenir du médicament dans l'organisme par des représentations mathématiques basées sur des modèles.

Les données pharmacocinétiques d'un médicament permettent de mieux répondre aux questions posées dans le cadre d'une prescription :

- quelle posologie ? : quelle dose et à quelle fréquence ?
- pendant combien de temps ?

Ce chapitre présente quelques données simples sur la notion de demi-vie et son application pratique, après administration i.v. ou après administration orale.

D'autres paramètres pharmacocinétiques ont déjà été définis au cours des chapitres précédents :

- biodisponibilité (chapitre 3)
- volume de distribution (chapitre 4);
- clairance (ou clearance) (chapitre 5)

Certains seront réutilisés dans ce chapitre sans être revus en détail.

## 1. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

---

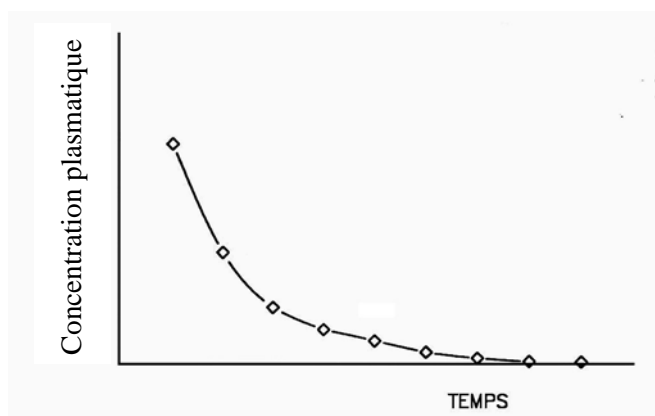
### 1.1. Modèle à un compartiment

---

L'analyse de la cinétique plasmatique d'un médicament après une prise unique présentée ci-dessous est simplifiée : elle postule que le médicament n'a qu'un seul compartiment de distribution.

#### 1.1.1. Administration i.v.

Après une administration intraveineuse, la courbe des concentrations plasmatiques d'un médicament peut être décrite par une expression mathématique simple de type exponentielle (s'il n'y a qu'un compartiment de distribution).



L'expression mathématique qui décrit cette courbe est :

$$C_{(t)} = C_0 \cdot e^{-K_e t} \quad (1)$$

où  $C_0$  = la concentration mesurée à l'instant zéro

$C_{(t)}$  = la concentration au temps t

$K_e$  = la constante apparente d'élimination

La constante d'élimination dépend de la clairance et du volume de distribution :

$$K_e = \frac{\text{clairance}}{V_d}$$

L'équation (1) peut être facilement transformée sous une forme logarithmique :

$$\ln C_{(t)} = \ln C_0 - K_e t$$

Ce modèle se définit par sa constante apparente d'élimination et par sa demi-vie d'élimination qui correspond au temps nécessaire pour qu'une concentration passe de C à une valeur C/2. On peut écrire une équation qui définit la demi-vie d'élimination :

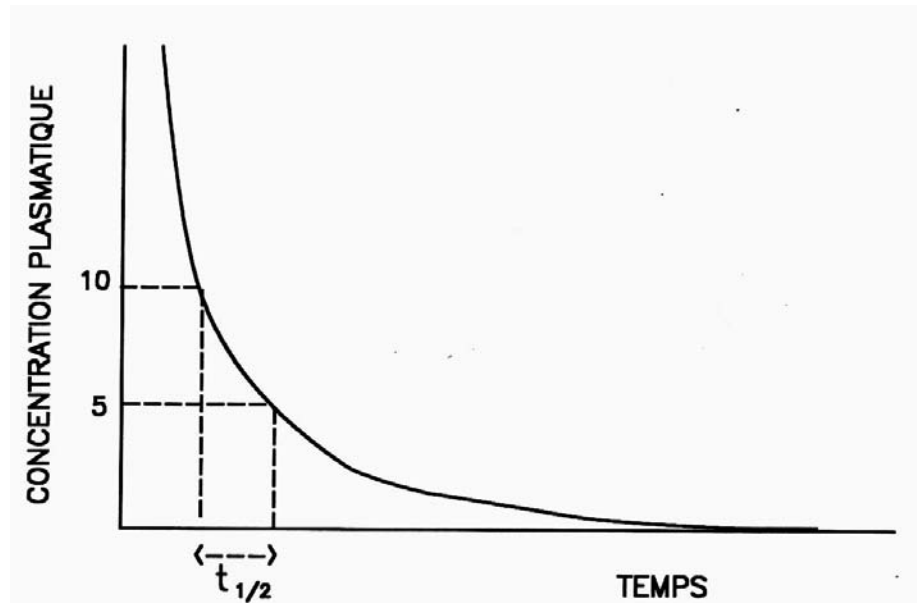
Pour  $C = C_0/2$ :  $\ln (C_0/2) = \ln C_0 - K_e t_{1/2}$

$$\ln C_0 - \ln (C_0/2) = K_e t \text{ soit } \ln C_0 - \ln C_0 + \ln 2 = K_e t_{1/2} \text{ soit } \ln 2 = K_e t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0,693}{K_e}$$

$$\text{D'où } t_{1/2} = 0,693 \frac{V_d}{\text{clairance}}$$

La demi-vie plasmatique correspond au temps qu'il faut pour que la concentration plasmatique d'un médicament décroisse de moitié. Elle peut également se déterminer graphiquement.

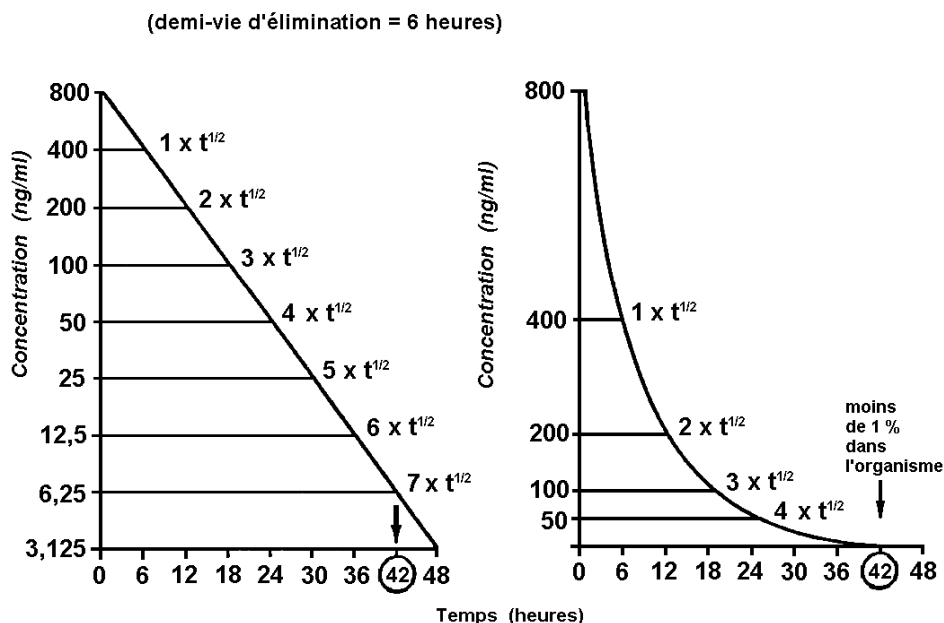


La demi-vie plasmatique est égale à la demi-vie d'élimination si le modèle de distribution ne comprend qu'un compartiment ; dans ce cas, la cinétique d'élimination est de type mono-exponentielle.

A noter que demi-vie plasmatique et demi-vie pharmacologique sont deux paramètres différents : la demi-vie pharmacologique est l'intervalle de temps nécessaire pour que l'effet pharmacologique diminue de moitié.

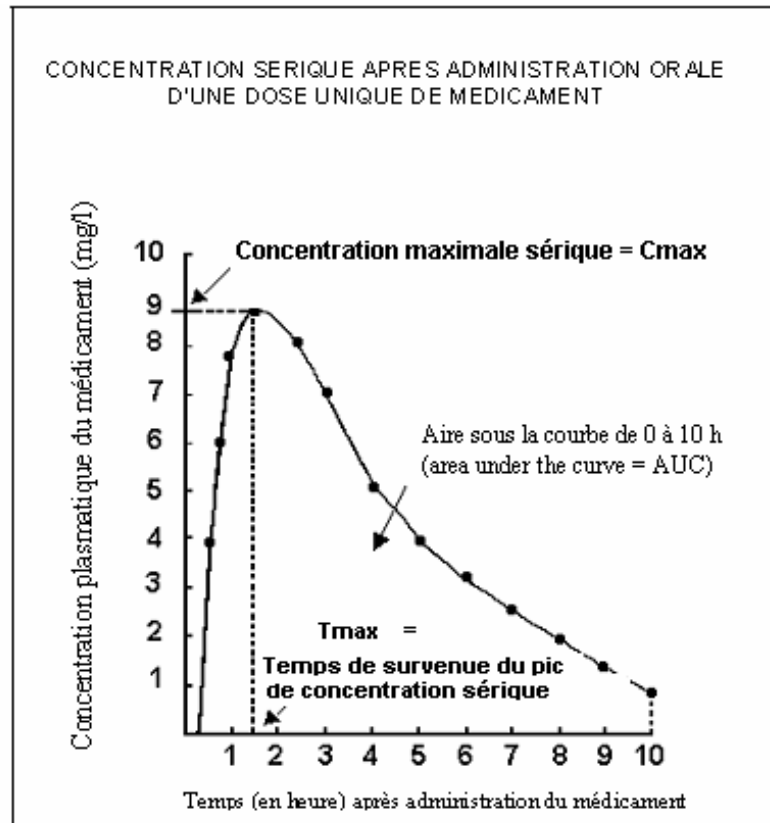
Une des conséquences pratiques de cette notion de demi-vie est l'évaluation du temps qu'il faut pour qu'un médicament soit éliminé de l'organisme.

L'exemple ci-dessous illustre la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques d'un médicament ayant une demi-vie d'élimination de 6 heures. Ainsi après 7 demi-vies la concentration résiduelle du médicament dans le sang est inférieure à 1% (considéré comme négligeable) :



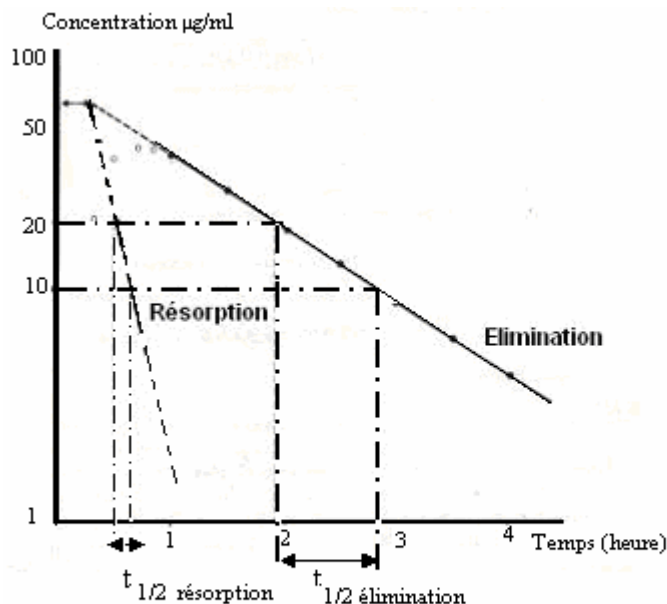
### 1.1.2. Administration per os

Après une administration per os, la cinétique des concentrations plasmatiques d'un médicament présente un pic de concentration maximale ( $C_{max}$ ) obtenu à un temps donné, correspondant au temps de concentration plasmatique maximale ( $T_{max}$ ).



Le  $T_{max}$  est le temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale dans le plasma. Le pic de concentration reflète un point d'équilibre entre les phases de résorption et la phase de clairance.

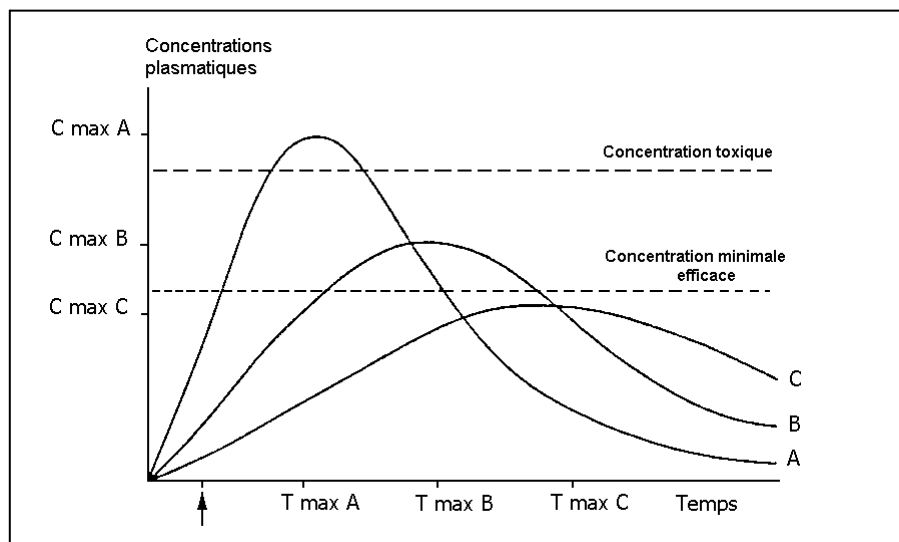
$T_{max}$  est un reflet approximatif de la phase de résorption. La vitesse de résorption peut être calculée, mais ceci nécessite une méthode mathématique adaptée car dès la phase de résorption, une fraction du médicament est déjà éliminée. Ainsi dans un premier temps, il faut extrapoler la concentration au temps 0 ( $C_0$ ) puis construire une droite théorique qui représente la différence entre la courbe mesurée et la droite extrapolée en  $C_0$ : la pente de cette droite théorique correspond à la vitesse de résorption.



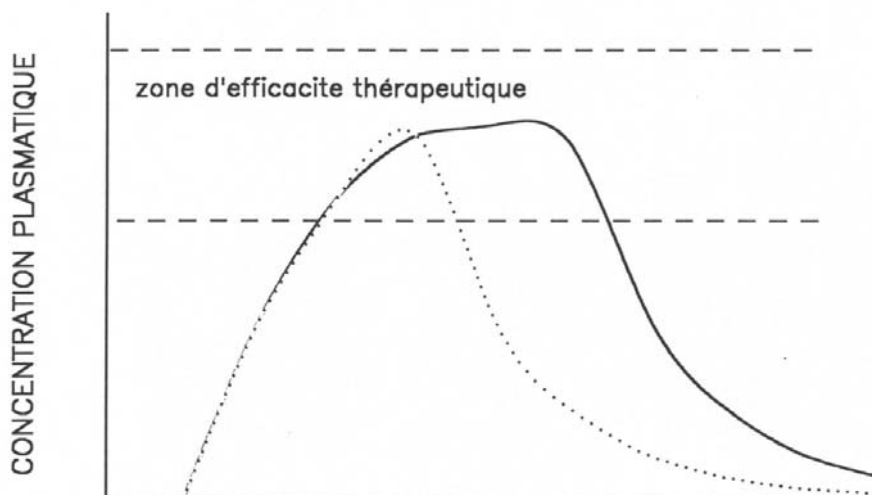
Analyse graphique d'une cinétique plasmatique après administration orale

Il est important d'associer la notion de  $C_{max}$  à celles de concentration minimale efficace et de concentration toxique. Il est évident que le choix de la posologie d'un médicament doit aboutir à une  $C_{max}$  comprise entre la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

Le maniement d'un médicament doit intégrer à la fois la relation posologie - concentration plasmatique (qui relève de la pharmacocinétique) et la relation dose- (ou concentration-) - réponse (qui a été vue au 1<sup>er</sup> chapitre).

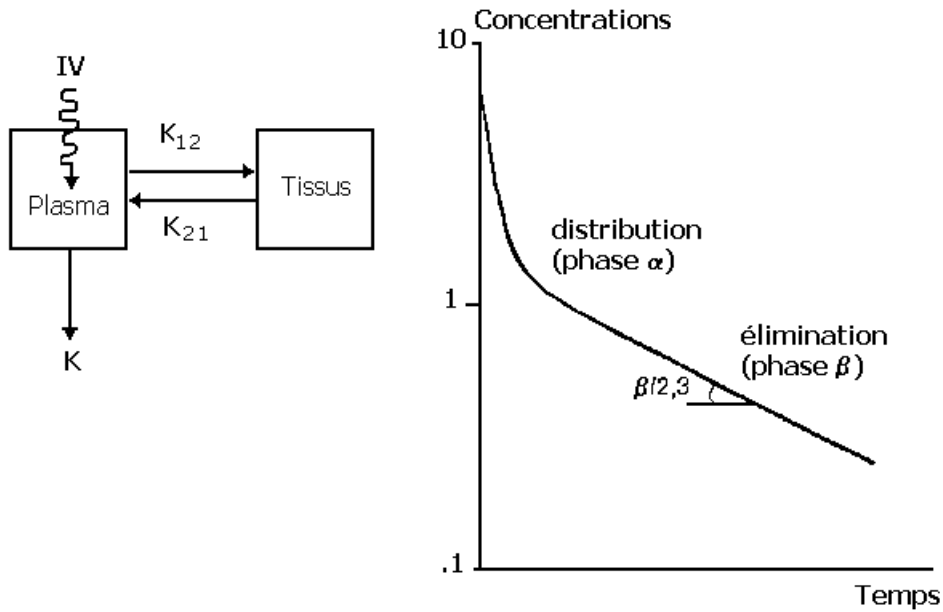


L'intérêt de formes galéniques à libération contrôlée ou prolongée est de supprimer le pic plasmatique pour le remplacer par un plateau maintenant le plus longtemps possible les concentrations dans la fourchette thérapeutique :



## 1.2. Modèles à 2 ou n compartiments

Les cinétiques mono-exponentielles correspondant à une distribution mono-compartmentale sont rares. En général, la distribution se fait dans plusieurs compartiments. Le modèle le plus courant est le modèle à deux compartiments dans lesquels le médicament s'équilibre. En représentation semi-logarithmique et après administration *i.v.*, la cinétique est bi-exponentielle, correspondant à deux phases.



La première phase ( $\alpha$ ) correspond à la phase de distribution, la deuxième ( $\beta$ ) à la phase d'élimination.

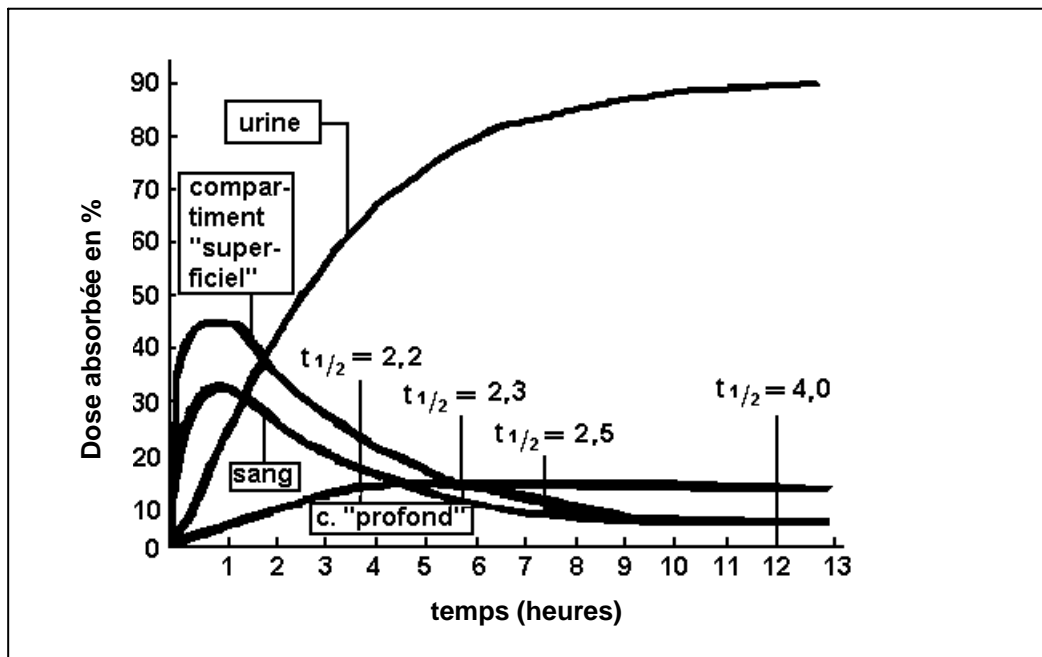
L'équation de ce modèle est :  $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$

Pour chaque phase, il est possible de déterminer une  $t_{1/2}$  :

$t_{1/2} \alpha$  = la demi-vie de distribution

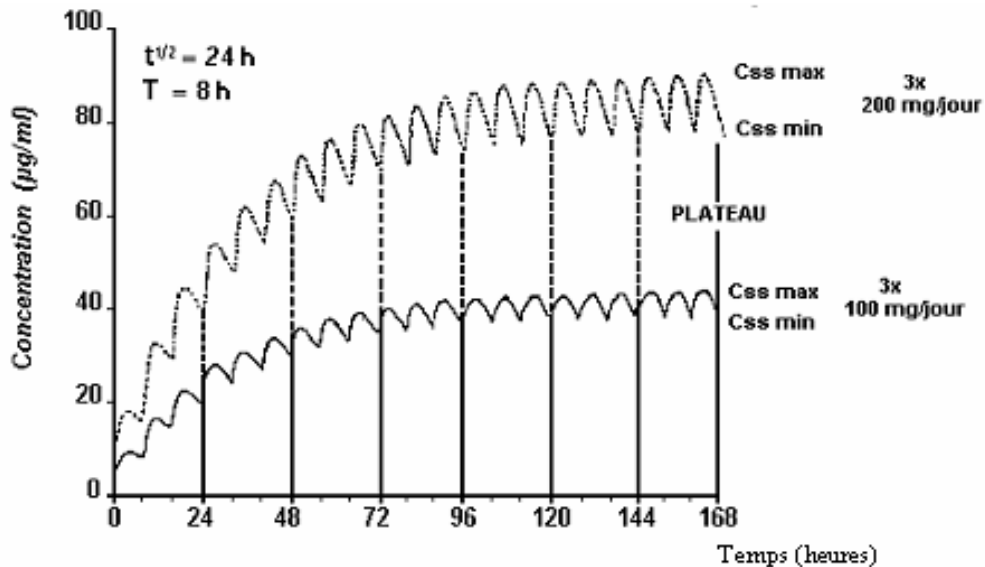
$t_{1/2} \beta$  = la demi-vie d'élimination

En fait, dans l'organisme, le médicament peut se distribuer dans de nombreux compartiments, en particulier un compartiment profond de stockage d'où le médicament n'est relargué que très lentement. Ces situations font l'objet de modélisations mathématiques complexes.



## 2. Pharmacocinétique d'un médicament après prises répétées

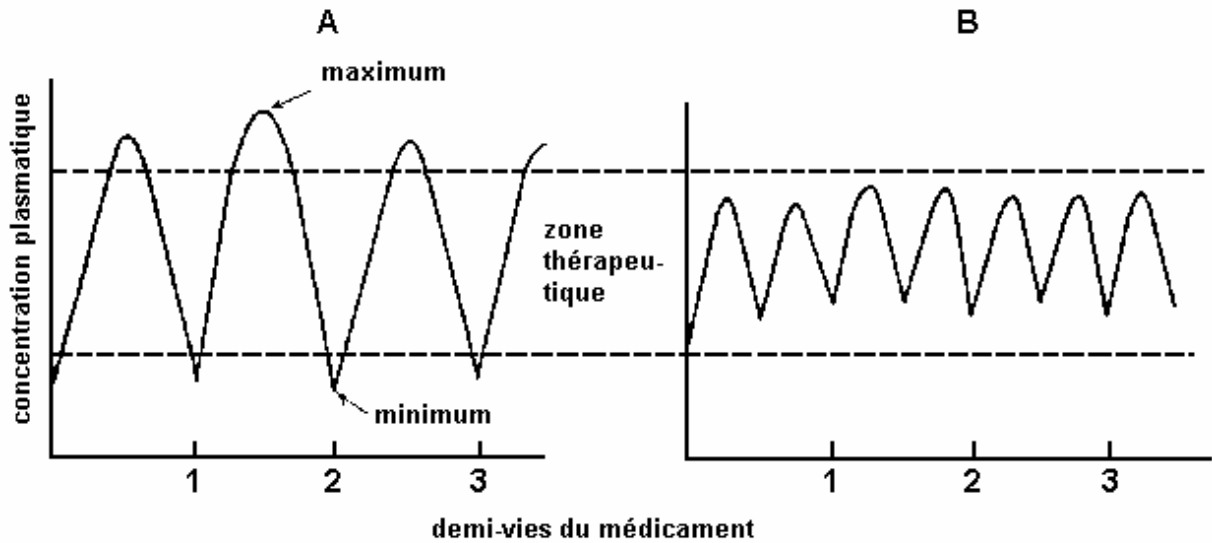
L'administration répétée (réitérée) des médicaments est plus courante que la prise unique. Après des prises répétées de la même quantité de médicaments, on atteint un état stationnaire (steady state) avec des oscillations des concentrations plasmatiques entre un  $C_{max}$  et un  $C_{min}$  dont il faut minimiser l'amplitude en ajustant la fréquence des prises en fonction du type de préparation galénique.



La concentration moyenne ( $C_{ss} = \text{concentration au steady state}$ ) obtenue correspond à l'équilibre qui s'est installé entre la quantité de médicament administrée et son élimination. Cette concentration moyenne doit se situer dans la fourchette thérapeutique.

En résumé, la posologie administrée et la fréquence des prises vont déterminer le niveau où s'établit la concentration moyenne et les oscillations entre  $C_{min}$  et  $C_{max}$ .

Idéalement ces oscillations doivent rester dans la fourchette thérapeutique. Les courbes ci-dessous comparent les oscillations des concentrations plasmatiques après administration d'une quantité X d'un médicament à la fréquence d'une prise par demi-vie et après administration d'une quantité X/2 à la fréquence de deux prises par demi-vie. Le contrôle des concentrations plasmatiques à l'équilibre est mieux maîtrisé dans le deuxième cas.



On accepte que l'état stationnaire (ou *steady state*) est atteint après 4 à 5 demi-vies du médicament ; en fait, selon la " loi de plateau ", il faut 4 à 5 demi-vies du médicament pour atteindre 95 à 97% de la concentration moyenne du plateau.

En d'autres termes le temps nécessaire pour atteindre le niveau d'équilibre est indépendant de la dose, il ne dépend que de la demi-vie plasmatique.

N.B. : il est possible d'obtenir le niveau d'équilibre plus rapidement en administrant lors de la première prise une quantité plus importante du médicament, c'est la dose de charge. Elle est suivie de doses d'entretien.

Cette notion de plateau a des implications pratiques lors de l'installation d'un traitement et de l'adaptation de la posologie. Ainsi un changement de posologie pour inefficacité thérapeutique ne doit être envisagé qu'après avoir obtenu l'état d'équilibre.

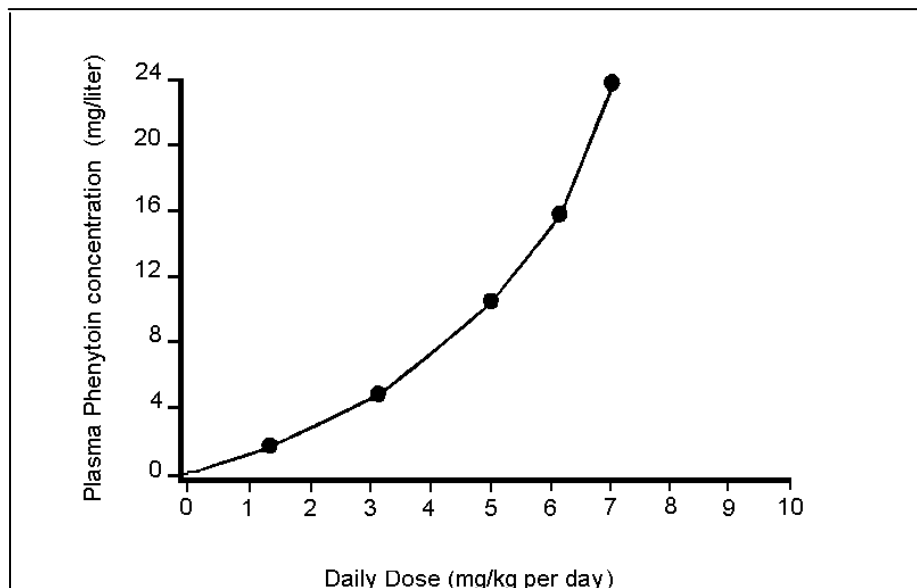
Exemple : si la demi-vie d'un médicament est de 24 heures, il faut attendre 5 jours avant de juger de l'effet d'une posologie donnée de ce médicament. En cas d'apparition d'effets indésirables, il ne faut pas s'attendre à une correction immédiate en cas de diminution de la dose, puisque le nouvel équilibre ne sera atteint qu'en 4 à 5 demi-vies.

Remarque :

Certains médicaments ne répondent pas aux modèles pharmacocinétiques classiques. Ainsi on parle de *pharmacocinétique non linéaire* lorsque l'on observe que, dans l'intervalle de doses thérapeutiques, un des paramètres pharmacocinétiques varie de façon non proportionnelle avec la dose administrée. Les raisons les plus fréquentes de la non-linéarité d'une cinétique sont :

- la saturation d'un effet de premier passage hépatique ;
- la saturation des sites de fixation aux protéines plasmatiques ;
- la saturation des systèmes enzymatiques de métabolisme ;
- la saturation des processus de réabsorption ou de sécrétion tubulaire.

Pour ces médicaments, il est difficile de prévoir la concentration atteinte à l'équilibre, c'est le cas par exemple de la phénytoïne (voir figure ci-après) où l'on observe une saturation des enzymes du métabolisme oxydatif.



Dans ce cas il est nécessaire de suivre les concentrations plasmatiques du médicament : l'adaptation posologique se fait alors au cas par cas.

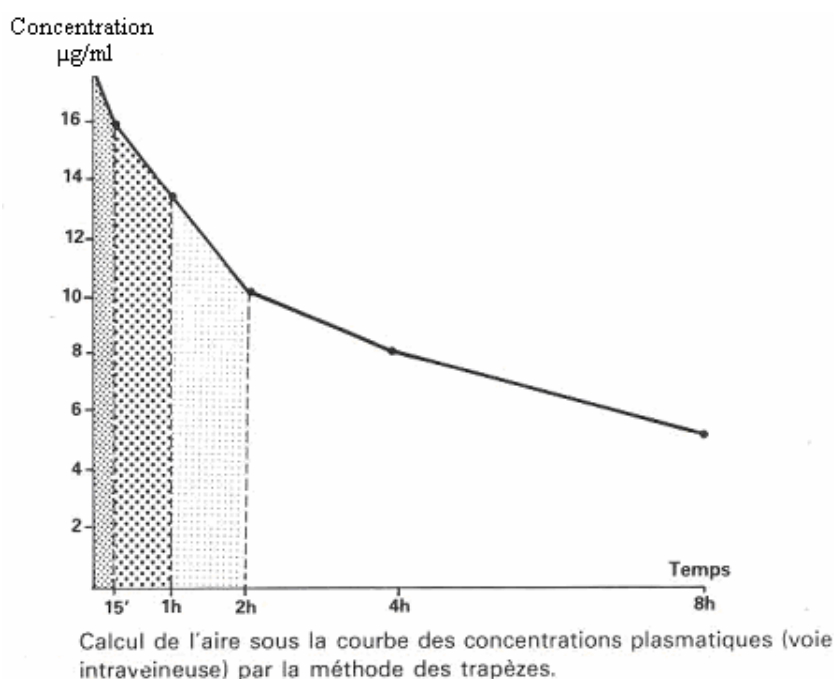
### 3. Notion d'AUC

L'AUC, aire sous la courbe, se définit comme la surface délimitée par les axes et la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques du médicament en fonction du temps ; elle peut être limitée à un temps déterminé ( ex  $AUC_{0-12h}$ ) ou extrapolée jusqu'à l'infini.

L'  $AUC_{0-\infty}$ , c'est l'intégrale de la concentration sanguine ou plasmatique du médicament du temps 0 à l'infini, elle mesure la quantité de substance circulante, pour une concentration exprimée en mg/l et le temps exprimé en heure. L'AUC sera exprimée en mg.h/ml. C'est le reflet de l'exposition totale au médicament.

L'AUC est utilisée pour déterminer la biodisponibilité (voir chapitre 3)

L'AUC peut être déterminée par la méthode des trapèzes.



## 4. Notion de suivi thérapeutique pharmacologique

---

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) repose sur la mesure de la concentration sanguine ou plasmatique d'un médicament administré à un patient donné dans le but d'adapter individuellement la posologie.

Cette approche repose sur le principe que, pour certains médicaments, la relation concentration-réponse est meilleure que la relation dose-réponse car la concentration obtenue chez un sujet donné pour une dose donnée n'est pas prévisible en raison d'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante.

Pour un médicament donné, la mesure des concentrations sanguines ou plasmatiques est utile si :

- il existe une corrélation entre la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques
- la fourchette thérapeutique est étroite (définition de ce terme chapitre 3) ;
- la variabilité pharmacocinétique interindividuelle est importante ;
- il n'y a pas d'autres marqueurs permettant d'évaluer l'effet (ex tension artérielle pour les antihypertenseurs, glycémie pour les antidiabétiques...)
- il existe une méthode de dosage validée de la forme pharmacologiquement active.

Pour un patient donné, la mesure des concentrations sanguines ou plasmatiques est réalisé :

- quand le patient présente des risques ou signes de sous-dosage ou de sur-dosage : ex pour des populations particulières (insuffisants rénaux, hépatiques.. voir chapitre 10) ou en cas d'interactions médicamenteuses ;
- pour contrôler l'observance (pour explorer les cas de non-réponse au traitement).

Dans le cadre du STP, les paramètres pharmacocinétiques qui sont évalués sont :

- pour la plupart des médicaments : la concentration résiduelle ( $C_0$  ou  $C_{min}$ ) juste avant la nouvelle administration du médicament ;
- plus rarement : une concentration à un autre temps, par ex au pic  $C_{max}$  ; ou à un temps particulier par ex  $C_2$  (concentration 2 heures après la prise orale) pour le Neoral® (ciclosporine, un immunosuppresseur) ;
- plus rarement : l'AUC quand la relation concentration-effet concerne ce paramètre.

L'objectif du STP est de contrôler que le paramètre pharmacocinétique mesuré ( $C_{min}$  ;  $C_{max}$  ou AUC) se trouve dans la zone thérapeutique recommandée pour éviter le risque accru d'effets indésirables (si concentration supérieure à la borne supérieure de la zone) ou pour éviter le risque d'inefficacité (si concentration inférieure à la borne inférieure de la zone). La zone thérapeutique recommandée définie pour chaque paramètre ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ) est la zone où la majorité des patients sont bien équilibrés.

Il est indispensable pour une bonne interprétation du résultat du dosage d'un médicament que :

- l'état d'équilibre (steady state) soit atteint ;
- que le temps du prélèvement par rapport à la dernière administration soit respecté ;
- que les conditions de prélèvement soient respectées (bons milieux biologiques, conditions de conservation du prélèvement...).

Le non respect de ces conditions peut conduire à une adaptation de posologie à tort.

Remarque : L'horaire de prélèvement pour la détermination d'un paramètre pharmacocinétique dépend de la forme galénique administrée (LP ou forme à libération immédiate). Ex :La concentration minimale de lithium plasmatique en cas de prise de Téralithe® doit être déterminée : (le lithium est un

normothymique utilisé dans le traitement des psychoses maniacodépressives, états maniaques ou hypomaniaques)

- le matin ; c'est à dire 12 h après la dernière prise de la veille au soir et juste avant la première prise du jour pour la forme à libération immédiate.
- le soir c'est à dire 24 h après la prise unique de la veille au soir et juste avant la prise unique du soir pour la forme à libération prolongée (Téralithe LP<sup>®</sup>).

La zone thérapeutique de la concentration minimale de lithium plasmatique est 0,5 à 0,8 mmol/l.

Pour la forme Téralithe LP<sup>®</sup>, la mesure de lithémie effectuée le matin (12 h après la prise) détermine la concentration intermédiaire à mi-chemin entre 2 prises, elle est située entre 0,8 et 1,2 mmol/l.

**Pour en savoir plus :**

- Pharmacocinétique, Principes fondamentaux, JP. Labaune. 2<sup>e</sup> édition. Masson, Paris 1988.
- La relation dose-effet dans la prescription du médicament. G. Paintaud, La Revue du Praticien 1997, 47 : 1485-1489
- Pharmacocinétique et ajustement des posologies. L. Balant et P. Dayer. In : Pharmacologie clinique Bases de la thérapeutique Ed. Giroud 2<sup>e</sup> édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988.